



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1383/88

(22) Indleveringsdag: 14 mar 1988

(24) Løbedag: 07 jul 1987

(41) Alm. tilgængelig: 14 mar 1988

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 19 jun 1995

(86) International ansøgning nr.: PCT/EP87/00366

(86) International indleveringsdag: 07 jul 1987

(85) Videreførelsesdag: 14 mar 1988

(30) Prioritet: 14 jul 1986 US 885115 11 feb 1987 US 13515

(51) Int.Cl.6

C 07 D 471/04

C 07 F 7/10

/(C 07 D 471/04,

C 07 D 217:00,

C 07 D 233:00)

(73) Patenthaver: *Sandoz AG; Lichtstrasse 35; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: William Joseph *Houlihan; US

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

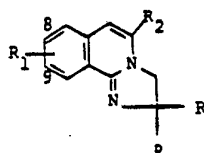
(54) Imidazo[2,1-a]isoquinolinderivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf, farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne samt forbindelsernes anvendelse

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1383-88

Forbindelser med formelen I



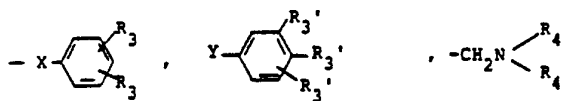
hvor hvert R uafhængigt af hinanden er hydrogen eller methyl, R₁ sidder i 8- eller 9-stillingen og er hydrogen, chlor, fluor eller C₁₋₃-alkyl, og R₂ er thienyl, furyl eller en gruppe



hvor hver Ro uafhængigt af hinanden er hydrogen, fluor, chlor, C₁₋₁₀-alkyl, C₁₋₁₀-alkoxy eller C₁₋₁₀-alkylthio, eller den ene Ro er hydrogen, og den anden er tri-(C₁₋₃-alkyl)silyl, trifluor-methyl, phenyl, monochlorphenyl eller monofluorphenyl,

fortsættes

1383-88



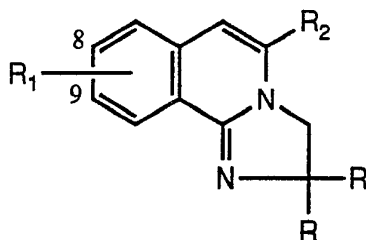
hvor X, Y, R₃, R₃' eller R₄ har den i beskrivelsen angivne betydning, eller to grupper R_o på nabocarbonatomer danner methylenedioxy. Forbindelserne er anvendelige ved behandling af PAF-formidlet bronchokonstriktion og ekstravasation.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 5-hetero- eller aryl-substitueret-imidazo[2,1-a]isoquinoliner, som er blodpladeaktiverende faktor (PAF)-receptorantagonister, samt en fremgangsmåde til fremstilling deraf. Opfindelsen angår også farmaceutiske præparater indeholdende de nævnte forbindelser som aktive bestanddele deraf samt sådanne forbindelser til anvendelse ved inhibering af PAF-formidlet bronchokonstriktion og ekstravasation. Endvidere angår opfindelsen forbindelserne til anvendelse som lægemidler, især ved inhibering af PAF-formidlet bronchokonstriktion og ekstravasation, samt en udvalgt klasse af forbindelserne til anvendelse som antitumormidler.

US 3,887,566 beskriver visse 2,3-dihydroimidazo-isoquinoliner, som udviser analgetiske, antiinflammatoriske, antibakterielle, antivirale og cardiovasculære egenskaber. US 4,100,165 beskriver visse 5-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydrofuranimidazo[2,1-a]isoquinoliner indeholdende en pyridyl-, thienyl- eller furylring i 5-stillingen, hvilke forbindelser er nyttige som anorexika og antidepressiva. US 4,101,553 beskriver visse 5-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydrofuranimidazo-[2,1-a]isoquinoliner indeholdende en eventuelt substitueret arylgruppe i 5-stillingen, hvilke forbindelser er nyttige som anorexika og antidepressiva.

Kernen i den foreliggende opfindelse er den opdagelse, at visse 5-hetero- eller aryl-substitueret-imidazo[2,1-a]isoquinoliner er nyttige som PAF-receptorantagonister samt, at en udvalgt klasse deraf er nyttige som antitumormidler.

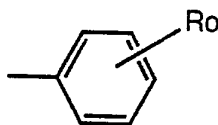
I et aspekt angår opfindelsen følgende forbindelser med den almene formel I,



I

hvor hver R uafhængigt af hinanden er hydrogen eller methyl,

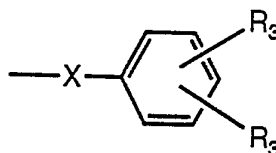
R_1 sidder i 8- eller 9-stillingen og er hydrogen, chlor eller C_{1-3} -alkyl, og R_2 er thienyl, furyl eller en gruppe



5 hvor R_o er

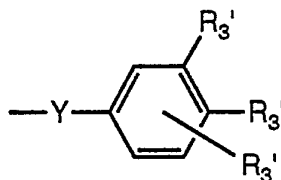
a) tri- $(C_{1-3}$ -alkyl)silyl eller phenyl;

b) en gruppe



10 hvor hver R_3 uafhængigt af hinanden er hydrogen, chlor, fluor, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-5} -alkoxy, og X er $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ eller $-O-$;

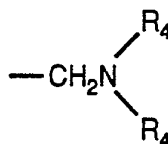
c) en gruppe



15

hvor hver R_3' uafhængigt af hinanden er C_{1-3} -alkoxy, og Y er $-O(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-6}-$ eller $-CH_2OCH_2-$; eller

d) en gruppe



20

hvor hver R_4 uafhængigt af hinanden er C_{1-4} -alkyl, C_{5-7} -cycloalkyl, allyl eller benzyl; eller de to R_4 tilsammen med det

nitrogenatom, til hvilket de er bundet, danner pyrrolidinyl, piperidyl, morpholinyl eller thiomorpholinyl;

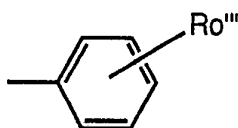
med det forbehold, at R_o kun kan sidde i meta- eller para-stilling,

- 5 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor sådanne kan eksistere.

Foretrukne forbindelser med formel I er sådanne, i hvilke hvert R er hydrogen, R_1 er som defineret ovenfor, og R_o sidder i meta- eller para-stilling og er som defineret under b) eller c) ovenfor, og
10 farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor sådanne eksisterer.

Et andet aspekt af den foreliggende opfindelse angår forbindelserne med formel I og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor sådanne kan eksistere, til anvendelse som lægemiddel, især ved
15 inhibering af PAF-formidlet bronchokonstriktion og ekstravasation.

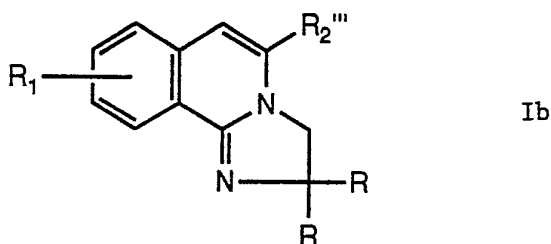
Foretrukne forbindelser med formel I er sådanne, i hvilke hvert R er hydrogen, R_1 sidder i 8-stillingen og i øvrigt er som defineret ovenfor, og R_2 er thienyl, furyl eller en gruppe



20

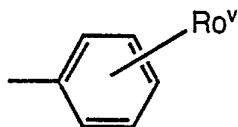
hvor Ro''' sidder i meta- eller para-stilling og er tri-(C_{1-3} -alkyl)silyl eller er som defineret under b), c) eller d) ovenfor, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor sådanne kan eksistere.

- 25 Et yderligere aspekt af opfindelsen angår forbindelser med den almene formel Ib,



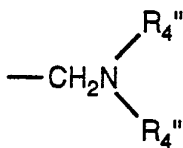
hvor R og R_1 er som defineret ovenfor, og R_2''' har den for R_2 ovenfor
 5 angivne betydning med undtagelse af en gruppe d), hvor R_4 er C_{1-4} -
 alkyl, C_{5-7} -cycloalkyl eller benzyl,
 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor sådanne kan
 eksistere, til anvendelse ved behandling af tumorer.

Foretrukne forbindelser med formel Ib er sådanne, i hvilke R og R_1 er
 10 som defineret ovenfor, og R_2''' er thienyl, furyl eller en gruppe



hvor Ro^V sidder i meta- eller para-stilling og er tri(C_{1-3} -alkyl)-
 silyl eller phenyl, er som defineret under b) eller c) ovenfor eller
 15 er

d)" en gruppe



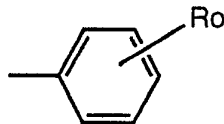
hvor hver R_4'' er allyl, eller de to grupper R_4'' tilsammen med det
 20 nitrogenatom, til hvilket de er bundet, danner pyrrolidinyl eller
 piperidyl; og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor
 sådanne kan eksistere.

Alkylgrupper kan være ligekædede eller forgrenede.

En særlig forbindelsesklasse omfatter dem med formel I, hvor

R_1 er som defineret som ovenfor, og

R_2 er thienyl, furyl eller en gruppe

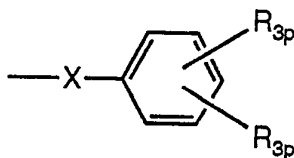


5

hvor R_o sidder i meta- eller para-stilling og er som defineret under

a) eller d) ovenfor eller er

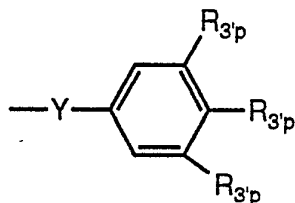
b)' en gruppe



10

hvor hver R_{3p} uafhængigt af hinanden er hydrogen, chlor, fluor eller C_{1-3} -alkoxy, og X er som defineret ovenfor, eller

c)' en gruppe



15

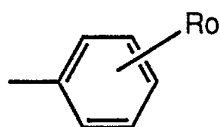
hvor hver R_{3p} er C_{1-3} -alkoxy, og

Y er $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ eller $-CH_2OCH_2-$,

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvor sådanne kan eksistere.

20

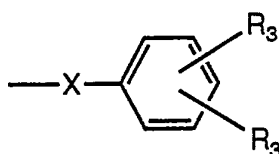
I en anden forbindelsesklasse med formel I sidder R_1 i 8- eller 9-stillingen og er hydrogen eller C_{1-3} -alkyl, og R_2 er thienyl, furyl eller en gruppe



hvor Ro sidder i meta- eller para-stilling og er

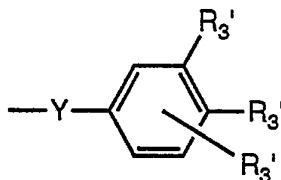
a) tri-(C₁₋₃-alkyl)silyl eller phenyl,

5 b) en gruppe



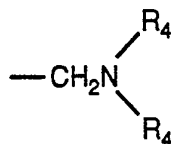
hvor hver R₃ uafhængigt af hinanden er hydrogen, chlor, fluor eller C₁₋₄-alkoxy, og X er -OCH₂-, -O-, -CH₂O- eller -CH₂CH₂-, eller

10 c) en gruppe



hvor hver R₃' uafhængigt af hinanden er C₁₋₃-alkoxy, og Y er -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂- eller -CH₂CH₂CH₂-, eller

15 d) en gruppe



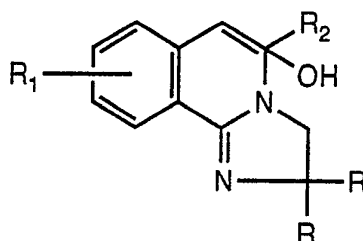
hvor hver R₄ uafhængigt af hinanden er C₁₋₄-alkyl, C₅₋₇-cycloalkyl, allyl eller benzyl, eller de to grupper R₄ tilsammen med det nitro-

20 genatom, til hvilket de er bundet, danner pyrrolidinyl, piperidyl,

morpholinyll eller thiomorpholinyll, med det forbehold, at Ro kun kan sidde i meta- eller para-stilling.

Forbindelserne med formel I kan ifølge et andet aspekt af opfindelsen fremstilles ved dehydratisering af en forbindelse med den almene

5 formel V,

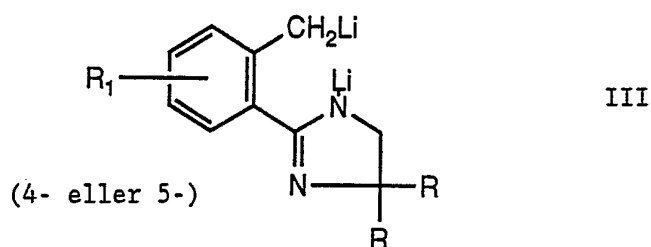


V

10 hvor R, R₁ og R₂ har den ovenfor angivne betydning, og isolering af den vundne forbindelse i fri form eller i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionsalt, hvor et sådant kan eksistere.

Denne reaktion udføres i et inert organisk opløsningsmiddel og i nærværelse af en syrekatalysator ved temperaturer på fx 35-200°C, især mellem 75°C og 120°C. Eksempler på egnede opløsningsmidler er aliphatiske carbonhydrider, fx hexan, heptan og lignende, aromatiske carbonhydrider, fx benzen, toluen og lignende, chlorerede carbonhydrider, fx chloroform, methylenchlorid og lignende, aliphatiske ethere, fx diethylether, cykliske ethere, fx tetrahydrofuran, eller et overskud af en syrekatalysator, fx eddikesyre. Eksempler på egnede syrekatalysatorer er mineralsyrer, fx saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre og lignende, eller organiske syrer såsom arylcarboxylsyrer, fx benzoesyre, alkylsulfonsyrer, fx methansulfonsyre, arylsulfonsyrer, fx p-toluensulfonsyre, eller fortrinsvis alkylcarboxylsyrer, især eddikesyre.

25 Forbindelsen med formel V kan fremstilles ved, at en forbindelse med formel III



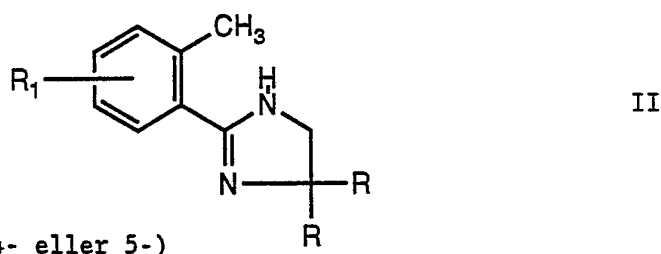
5 omsættes med en forbindelse med formel IV



10 hvor R, R₁ og R₂ er som defineret ovenfor, og R₅ er C₁₋₄-alkyl, og det således dannede addukt hydrolyseres, og den vundne forbindelse udvindes i fri form eller i form af et farmaceutisk acceptabelt syre-additionsalt.

15 Reaktionen udføres under en nitrogenatmosfære i et inert opløsningsmiddel såsom et alifatisk carbonhydrid, fx hexan, heptan og lignende, en alifatisk ether, fx diethylether, eller en cyklisk ether, fx tetrahydrofuran, ved temperaturer på fra fx -30°C til 50°C, fortrinsvis fra -20°C til 0°C. Hydrolyse udføres på konventionel måde, fx under anvendelse af vand, fortyndet mineralsyre, ammoniumchlorid-opløsning eller lignende.

20 Forbindelserne med formlen III kan fremstilles ved, at en forbindelse med formlen II



25 omsættes med R₅Li, hvor R₁ og R₅ er som defineret ovenfor.

Reaktionen udføres under en nitrogenatmosfære i et inert opløsningsmiddel som beskrevet ovenfor for omsætningen af III med IV ved en temperatur på fx 25°-75°C, fortrinsvis 30°-40°C.

Udgangsmaterialerne med formlerne II og IV er enten kendte og/eller
5 kan fremstilles analogt med kendte metoder på konventionel måde.

Slutprodukter og mellemprodukter kan isoleres og oprenses på konventionel måde. Mellemprodukter kan, hvor det er hensigtsmæssigt, anvendes direkte i det efterfølgende trin uden oprensning.

Som det vil være klart for fagfolk, kan forbindelserne med formlen I
10 eksistere i racemisk eller enantiomer form, og opfindelsen er tænkt til at dække alle former. Ligeledes kan forbindelserne med formlen V eksistere i racemisk eller enantiomer form.

Enantiomere former kan udvindes på konventionel måde, fx ved resolution af slut- eller mellemprodukter eller ved at anvende optisk
15 aktive udgangsmaterialer.

Eksempler på farmaceutisk acceptable syreadditionssalte omfatter salte med mineralsyrer, fx saltsyre, brombrintesyre, fosfonsyre, og svovlsyre, og organiske syrer, fx vinsyre, eddikesyre, citronsyre, æblesyre, maleinsyre, methansulfonsyre og gluconsyre, hvilke salte
20 kan fremstilles på konventionel måde.

Forbindelserne med formlen I er anvendelige som blodpladeaktiverende faktor-receptorantagonister som indikeret ved deres evne til at inhibere specifik binding af (³H)-PAF til blodplader i overensstemmelse med den humane blodplade PAF-receptorassay-test (test A) som følger:

25 Humant blod tilvejebringes ved venipunktur på sunde humane donorer ned i en antikoagulerende blanding indeholdende 3,15% trisodiumcitrat og 20 µ/ml prostaglandin I₂ (PGI₂) i et forhold mellem blod og antikoagulant på 9:1. Blodpladerigt plasma (PRP) fremstilles ved centrifugering (250 x g) af blodet i 20 minutter ved stuetemperatur. PRP
30 centrifugeres derefter (900 x g) i 10 minutter ved stuetemperatur, og blodpladepelletten vaskes to gange med Tris-Tyrodes (TT)-opløsning med

en pH på 7,4 og indeholdende 0,25% bovint serumalbumin (BSA), og hvortil der er blevet sat PGI_2 i en slutkoncentration på $0,3 \mu\text{g/ml}$. Blodpladerne resuspenderes i $350.000 \mu\text{l}$ i TT/BSA indeholdende $1,4 \text{ mM CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ og $0,7 \text{ mM MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Alle testene udføres som dobbeltbestemmelser, og hver af testforbindelserne evalueres i koncentrationer på 100, 50, 1 og $0,1 \mu\text{M}$. For hver bestemmelse blandes følgende opløsninger:

- 500 μl af de ovenfor beskrevne blodplader;
- 10 μl [^3H]-PAF (40.000 tællinger pr. minut (cpm) til en slutkoncentration på $1,5 \mu\text{M}$); og
- enten
 - 10 μl af testforbindelsen i 50 x den ønskede slutkoncentration,
 - 10 μl bærer (totalbundet) eller
 - 15 10 μl $1,85 \times 10^{-5} \text{ M}$ kold PAF (ikke-specifikt bundet).

Hver blanding får lov at inkubere ved stuetemperatur i en time, hvorefter reaktionen standses ved tilsætning af 500 μl iskold TT/BSA og centrifugering ($900 \times g$) ved 4°C 10 minutter. Den resulterende supernatant suges over i scintillationsampuller, og pelleten vaskes med 250 ml iskold TT/BSA og centrifugeres ($900 \times g$) ved 4°C i 10 minutter. Supernatanterne suges derefter over i de samme scintillationsampuller som før, og 10 ml Scintiverse II (en flydende scintillationscocktail) sættes til og blandes dermed. Pelletterne resuspenderes i 500 μl Scintiverse II og blandes grundigt. Der sættes derefter yderligere 2 ml Scintiverse II til ampullerne, og efter blanding tælles ampullerne i et minut i et væskescintillationsspektrometer. Mængden af specifik binding beregnes som forskellen i cpm mellem det totale bundne [^3H]-PAF og det ikke-specifikt bundne [^3H]-PAF. Den procentuelle inhibering af den specifikke binding bestemmes ved at dividere den specifikt bundne cpm i nærværelse af testforbindelsen med den totale specifikt bundne cpm, gange med 100 og derefter trække fra 100. En IC_{50} -værdi (50% inhiberende koncentration) fås ved at evaluere testforbindelsen over det samlede koncentrationsområde.

I lyset af deres potentiel som PAF-receptorantagonister er forbindelserne med formlen I endvidere indikeret til anvendelse som

inhibitorer af PAF-formidlet bronchokonstriktion, hvilken egenskab blev evalueret ved test af forøgelsen af PAF-induceret pulmonært inflationstryk (PIP) (Test B) som følger:

Hanmarsvin med en vægt på mellem 300 og 400 g bedøves, hvorefter der
5 indsættes et trachearør samt carotid- og jugularkatetere. Forsøgsdyret tvangsventileres derefter under anvendelse af en Harvard-respirator til smådyr, og modstanden mod lungeinflation (PIP) måles under anvendelse af en tryktransducer og en skriver. Testforbindelsen administreres enten oralt fra 30 minutter og op til 4 timer inden, eller
10 parenteralt, fx intravenøst (jugulart) etc., fra 5 minutter og op til 4 timer inden introduktionen af PAF. PAF (C₁₈-Sandoz, Hanover) opløses i Tris-Tyrodes bovintserumalbuminbuffer og administreres intravenøst (jugulart) i en mængde på 100 ng/kg. Alle foretagne blodtryksmålinger måles ud fra en transducer forbundet med carotidkateteret.
15 Der noteres to responser i PIP-udskrivningerne, efter at PAF er blevet administreret: 1) Et øjeblikkeligt respons, som hos de forsøgsdyr, der kun er behandlet med PAF, gennemsnitlig ligger mellem 70 og 80% over PIP-basislinjeværdierne. (Dette tidlige respons er også det største respons og betegnes derfor maksimalt PIP); og 2) langtids-PIP-responset (mindst 30 minutter), som langsomt falder til basislinjen.
20 En aflæsning 15 minutter efter administrationen af PAF betegnes slutpunkt-PIP. Testforbindelsens virkning på PIP-responset bestemmes ved forskellen mellem den procentuelle forøgelse i maksimalt PIP i forhold til basislinjen for det forsøgsdyr, til hvilket der er blevet administreret PAF og testforbindelsen, sammenlignet med det forsøgsdyr,
25 administreret PAF og testforbindelsen, sammenlignet med det forsøgsdyr, til hvilket der kun er blevet administreret PAF.

Forbindelserne med formlen I er endvidere indikeret til anvendelse som inhibitorer af PAF-formidlet ekstravasation (udtrængning af plasma fra blodkarrenes lumen ud i karvæggen og de omgivende væv) målt som
30 en funktion af hæmokoncentration ifølge den PAF-inducerede ekstravasationstest (test C) som følger:

Hanmarsvin med en vægt på mellem 300 og 400 g bedøves, hvorefter der indsættes et femoralkateter. Testforbindelsen administreres enten oralt eller parenteralt fra 1 time og op til 4 timer inden introduktionen af PAF. PAF (C₁₈-Sandoz, Hanover) opløses i Tris-Tyrodes bo-
35

vint serumalbuminbuffer og administreres intravenøst (jugulart) i en mængde på 100 ng/kg.

For at bestemme hæmatocritværdien, som anvendes til at registrere hæmokoncentrationen og defineres som procentdelen af pakkede røde blodlegemer i en blodprøve, som centrifugeres for at skille plasma fra cellekomponenterne, opsamles blodprøver i 50 μ l hepariniserede hæmatocritrør. Disse prøver udtages lige før injektionen af PAF, ét minut efter injektionen af PAF og hvert andet minut derefter, indtil der er gået 15 minutter efter injektionen af PAF. Rørene centrifugeres derefter, og procentdelen af pakkede røde blodlegemer (hæmatocrit) måles (PAF inducerer en maksimal forøgelse af hæmatocrit 5-7 minutter efter injektionen af PAF). Den procentuelle forøgelse af hæmatocrit i forhold til værdien inden injektionen af PAF beregnes. Hæmatocritværdierne opnået med testforbindelsen sammenlignes med hæmokoncentrationsværdierne opnået med PAF alene og udtrykkes som den procentuelle inhibering af den procentvise forøgelse af hæmatocrit.

Videre er forbindelserne med formlen I indikeret til anvendelse som inhibitorer af PAF-formidlet endotoxininduceret lungebeskadigelse og, analogt, endotoxininduceret septisk shock og respirationsbesværsyndrom hos voksne. Udtrykket endotoxininduceret lungebeskadigelse anvendes generisk til alle tre indikationer. Evnen hos forbindelser med formlen I til at inhibere PAF-formidlet, endotoxininduceret lungebeskadigelse kan måles i overensstemmelse med testen beskrevet af S. Chang ved 2nd International Conference on Platelet Activating Factor and Structurally Related Alkyl Ether Lipids i Gatlinburg, Tennessee, 26.-29. oktober 1986.

Baseret på tidligere rapporter om, at lungevæv og blod-PAF forøgedes i endotoxinbehandlede rotter blev det fastslået, at intraperitoneal administration af 2 mg/kg endotoxin (*S. enteritidis*) forårsager akut lungebeskadigelse bedømt ved ekstravasculær akkumulering af vand-¹²⁵I-albumin i perfunderede lunger isoleret fra rotter 90 minutter efter endotoxinbehandling in vivo. Således forøges forholdet mellem den våde lunge og legemsvægten (som et mål for vandindholdet i lungen) fra $5,35 \pm 0,48$ til $8,26 \pm 0,36$, og albuminlækningsindekset forøges fra $0,46 \pm 0,09$ til $1,01 \pm 0,07$. Med henblik på at måle en

forbindelses effektivitet som inhibitor af endotoxininduceret lungebeskadigelse administreres testforbindelsen intraperitonealt før endotoxinbehandlingen in vivo.

- Evnen hos forbindelserne med formlen I til at inhibere PAF-formidlet, endotoxininduceret septisk shock kan måles i overensstemmelse med testen beskrevet af C.N. Sessler et al. ved *Annual Meeting of the American Federation for Clinical Research* i New Orleans, Louisiana i januar 1987.

- Alle får præpareres til testene under anvendelse af den kroniske fårelungelymfe-præparation, som er veldokumenteret i litteraturen, med den modifikation, at der udføres kroniske tracheostomier på forsøgsdyrene, og at pleurale trykkatetere indsættes på tidspunktet for det indledende kirurgiske indgreb. Alle katetere føres ud til ydersiden via stiksår i skindet, brystet lukkes, og forsøgsdyrene får lov at komme sig i flere dage, indtil de virker raske, og lungelymfen er fri for blod, inden eksperimenter påbegyndes.

- Med henblik på at måle effektiviteten af en forbindelse som inhibitor af nogle af de vigtige hæmodynamiske effekter af endotoxin efter septisk shock administreres 1,3 µg/kg endotoxin eller saltvand intravenøst til grupper på forsøgsdyr over en periode på 30 minutter, og 20 mg/kg af testforbindelsen eller saltvand administreres intravenøst over en periode på 5 timer. Pulmonararterietrykket (PAP), hjer-teoutput (CO) og partielt oxygentryk (PO₂) overvåges kontinuerligt over 5-timers perioden.

- Evnen hos forbindelserne med formlen I til at inhibere PAF-formidlet, endotoxininduceret respirationsbesværsyndrom hos voksne kan måles i overensstemmelse med testen beskrevet af B.W. Christman et al. ved *Annual Meeting of the American Thoracic Society and American Lung Association*, 10.-13. maj 1987.
- Med henblik på at måle en forbindelses effektivitet som inhibitor af nogle af de vigtige hæmodynamiske virkninger af endotoxin på ånde-drætsbesværsyndromet hos voksne administreres der intravenøst i løbet af 20 minutter 0,5 µg/kg *E. coli*-endotoxin, 20 mg/kg/time af testfor-

bindelsen i 6 timer eller 0,5 µg/kg *E.coli* endotoxin 1 time, efter at der er påbegyndt 20 mg/kg/time af testforbindelsen i 6 timer, til forsøgsdyrgrupper. Pulmonarearterieltrykket (PAP), lungens dynamiske compliance (DC) og lungelymfflow (LLF) overvåges kontinuerligt over en 5-timers periode.

Forbindelserne er således indikeret til anvendelse ved behandling af PAF-formidlet bronchokonstriktion og ekstravasation og PAF-formidlet endotoxininduceret lungebeskadigelse, og en indikeret egnet daglig dosis til denne anvendelse er fra ca. 10 til 2000 mg, fortrinsvis fra 10 til 350 mg, hensigtsmæssigt administreret i delte doser på 0,25-500 mg (især 0,25-350 mg) op til 4 gange dagligt eller i retardform. En typisk oral dosis er 50 eller 100 mg 2 eller 3 gange dagligt. En typisk oral enhedsdosis kan indeholde 2,5-500 mg, fortrinsvis 5-200 mg, især 10-100 mg, aktivt stof.

Forbindelserne med formlen V er også indikeret til anvendelse ved de samme indikationer og kan anvendes i lignende doser.

Forbindelserne med formlen Ib er som anført ovenfor også indikeret til anvendelse som antitumormidler som påvist ved deres evne til at inhibere forskellige lymphoma-, sarcoma-, myeloma- og leukæmicellelinjer som indiceret ved nedenstående tests.

Test D) Tumorcelle-cytotoxicitetstest (TCCT).

I fladbundede mikrotiterplader (Nunc, Roskilde, Danmark) blev der anbragt Abelson 8.1 tumorceller i DMEM + 10% føtalt kalveserum, og de tumorcelleholdige plader blev inkuberet med 1,3 og 5 µg af testforbindelsen i et tidsrum på 6-72 timer. Antallet af levedygtige tilstedeværende tumorceller blev bestemt ved at måle alkalisk phosphatase på følgende måde. Tumorcellepladerne blev centrifugeret (500 x g) i ti minutter, og supernatanten blev rystet af. Uden yderligere vaskning blev der tilsat 100 µl buffer indeholdende 20 µl diethanolamin, 2 µM MgCl₂·6H₂O, 2,5 µM p-nitrophenylphosphat og 10 mg Triton®X-100. Prøverne blev inkuberet i 60 minutter ved stuetemperatur, og den enzymatiske reaktion blev standset ved tilsætning af 100 µl 0,5N

NaOH. Absorbansen blev derefter målt ved 405 nm under anvendelse af et Titertek Multiskan apparat.

Test E) Test af indflydelse på cytotoxiciteten af ET-18-OCH₃ (IC-ET-test).

- 5 Knoglemarvscellemakrofager (10^5 /brønd) udvundet fra [BALB/CX57/BL₆]F1-mus blev inkuberet med 10 µg 1-octadecyl-2-methoxy-3-phosphorylcholin (ET-18-OCH₃) i 24 timer i fladbundede mikrotiterplader (Nunc, Roskilde, Danmark), hvorefter de blev centrifugeret og vasket én gang. Abelson 8.1 tumorceller i DMEM + 10%
10 føtalt kalveserum og 1,3 og 5 µg af testforbindelsen blev derefter sat til pladerne. Idet cytotoxiciteten af ET-18-OCH₃ (10 µg) alene blev sat til 100%, blev inhiberingen eller forstærkningen af den cytotoxiske virkning som målt ved et alkalisk phosphatase-assay bestemt, og der blev noteret værdier efter 72 timer for 1,3 og 5 µg
15 af testsubstansen.

- Test F) Meth A fibrosarcomaceller blev induceret i BALB/C-mus ved at administrere methylcholanthren ifølge proceduren beskrevet af Old, et al. (L.J. Old, E.A. Boyse, D.A. Clarke og E. Carswell, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 101, 80 (1962)). Disse tumorceller blev høstet fra bughu-
20 len 10-12 dage efter administrationen af methylcholanthren. Ti CBF₁-mus med en alder på 10-12 uger fik hver implanteret med $7,3 \times 10^6$ Meth A sarcomaceller til kontrolformål. En anden gruppe på ti CBF₁-mus fik hver implanteret $7,3 \times 10^6$ Meth A sarcomaceller, og på dag 1 efter implantationen blev hver mus behandlet oralt med 5-50 µg af
25 testforbindelsen pr. dag i i alt 20 eller 27 dage. Tumorstørrelse og overlevende blev bestemt på dag 7, 14, 21 og 28 efter tumorimplantationen. Under disse betingelser overlevede ingen af kontrolgruppedyrene, medens alle de dyr, som fik administreret 50 µg pr. dag af forbindelsen ifølge eksempel 3N) i 28 dage ikke alene overlevede, men
30 heller ikke viste tegn på tilstedeværelsen af tumorer.

Forbindelserne er således endvidere indikeret til anvendelse ved inhibering af tumorer, og en indikeret egnet dosis til denne anvendelse er fra ca. 500-2000 mg, fortrinsvis 1000-1500 mg, administreret i delte doser på fx 125-750 mg op til 4 gange dagligt eller i retard-

form. En typisk oral dosis er 400 mg 2 eller 3 gange dagligt eller 20 mg/kg legemsvægt intravenøst over et tidsrum på 24 timer. En typisk oral enhedsdosis kan indeholde 300-600 mg, fortrinsvis 300-500 mg, især 350-450 mg, aktive forbindelser.

- 5 En egnet daglig dosis vil afhænge af en række faktorer såsom forbindelsens relative aktivitetsstyrke. Med den foretrukne forbindelse ifølge opfindelsen, nemlig 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyl)phenyl]2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, opnåedes fx følgende resultater i testene A-C:
- 10 Test A - IC_{50} 0,06 μ M; Test B - ED_{50} 5,0 mg/kg oralt; Test C - ED_{50} 4,2 mg/kg oralt. Med forbindelsen 5-(4'-diallylaminomethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid opnåedes fx følgende resultater i testene D og E: Test D - 99% inhibering ved 5 μ g, Test E - 97% inhibering ved 5 μ g.
- 15 Opfindelsen muliggør således en fremgangsmåde til behandling af PAF-formidlet bronchokonstriktion og ekstravasation og PAF-formidlet endotoxininduceret lungebeskadigelse, ved hvilken der til en patient, som har brug for en sådan behandling, administreres en forbindelse med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, samt
- 20 sådanne forbindelser til anvendelse som farmaceutika, fx ved behandling af PAF-formidlet bronchokonstriktion og ekstravasation og PAF-formidlet endotoxininduceret lungebeskadigelse, og til fremstilling af lægemidler til behandling af PAF-formidlet bronchokonstriktion og ekstravasation og PAF-formidlet endotoxininduceret lungebeskadigelse.
- 25 Opfindelsen muliggør ligeledes en fremgangsmåde til behandling af tumorer, deriblandt leukæmier, ved hvilken der til en patient, som har brug for en sådan behandling, administreres en forbindelse med formlen Ib eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, samt sådanne forbindelser til anvendelse som antitumormidler og til fremstilling
- 30 af antitumormidler.

Opfindelsen angår endvidere et farmaceutisk præparat, der omfatter en forbindelse med den almene formel I eller et farmaceutisk acceptabelt

syreadditionssalt deraf sammen med en farmaceutisk acceptabel diluent eller bærer.

Forbindelserne kan anvendes i fri form eller i form af farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, hvor sådanne eksisterer.

- 5 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan i fri form eller i farmaceutisk acceptabel syreadditionssaltform kombineres med én eller flere farmaceutisk acceptable bærere og eventuelt én eller flere andre konventionelle farmaceutiske adjuvanter og administreres oralt i form af tabletter, dispergerbare pulvere, granuler, kapsler, 10 eliksirer, suspensioner og lignende eller parenteralt i form af sterile injicerbare opløsninger eller suspensioner. Præparaterne kan fremstilles på konventionel måde.

Eksempler på præparater er følgende:

<i>Faste enhedsdosisformer</i>					
15	(vægt (mg))	<i>tablet</i>		<i>kapsel</i>	
	Forbindelse med formlen I (fx ifølge eks. 7E)	50	-	50	-
	Forbindelse med formlen Ib (fx ifølge eks. 3N)	-	400	-	400
20	Traganth	10	10	--	
	Lactose (spraytørret)	212,5	197,5	100	250
	Majsstivelse	15	25	--	
	Talkum	10	15	--	
	Magnesiumstearat	2,5	2,5	-	-
25					
	I alt	300,0	650,0	150,0	650,0

Flydende former
(vægt (mg))

	<i>Ingredienser</i>	<i>Steril injicerbar suspension</i>	<i>Oral flydende suspension</i>
5	Forbindelse med formlen I (fx forbindelsen ifølge eks. 7E)	5	3
	Natriumcarboxymethylcellulose U.S.P	1	8
10	Methyl cellulose	0,3	-
	Polyvinylpyrrolidon	2,7	-
	Lecithin	1,5	-
	Benzylalkohol	0,01	-
	Magnesiumaluminiumsilicat	-	25
15	Smagsstof	-	q.s
	Farve	-	q.s
	Methylparaben, U.S.P	-	3
	Propylparaben, U.S.P	-	0,7
	Polysorbat 80 (fx Tween®80), U.S.P	-	5
20	Sorbitolopløsning, 70%, U.S.P	-	1450
	Buffermiddel til justering af pH til ønsket stabilitet	q.s. til injektionsbrug	q.s
	Vand	q.s op til 1 ml	q.s. op til 5 ml.

- Set ud fra fremstilling og administrationslethed er de foretrukne
- 25 farmaceutiske præparater faste præparater, især væske- eller faststoffylde kapsler og tabletter indeholdende fra ca. 10 til 100 mg af den aktive bestanddel til PAF-inhiberingsanvendelse og fra ca. 350 til 450 mg af den aktive bestanddel til tumordinhibering.

- Opfindelsen illustreres ved nedenstående eksempler, hvor eksempel 1a
- 30 og 1b illustrerer fremstilling af henholdsvis forbindelsen med formelen V og I, idet de i eksemplet fremstillede forbindelser ikke falder ind under definitionen af de almene formler.

EKSEMPEL 1

5-(p-Fluorphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin ($R_1 = H$, $R_2 =$ p-fluorphenyl)

- a) 5-(p-Fluorphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol
5 (Forbindelse med formelen V, hvor $R_1 = H$, $R_2 =$ p-fluorphenyl)

I en kolbe holdt under nitrogen og forsynet med omrører, svalerør og tildrypningstragt fyldes der 6,26 g (0,04 mol) 2-(o-tolyl)-2(1H)-imidazolin og 100 ml tørt tetrahydrofuran. Opløsningen omrøres, be-
10 handles med 84 ml 1,6M n-butyllithium (0,13 mol) i hexan og holdes ved 35°C i ca. 5 timer. Blandingen behandles med 20,7 g (0,16 mol) ethyl-p-fluorbenzoat i 50 ml tørt tetrahydrofuran og holdes derefter ved 50°C i ca. 5 timer. Reaktionsblandingen afkøles derefter i et isbad og behandles med 22,8 ml mættet ammoniumchlorid. Tetrahydrofu-
15 ranfasen skilles fra i en skilletragt, tørres med magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer derefter i vakuum. Remanensen opløses i en varm methylenchlorid/methanol-blanding (1:1), som ved afkøling giver den ønskede forbindelse.

b) 5-(p-Fluorphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin

- 20 En opløsning indeholdende 2,8 g (0,01 mol) af forbindelsen fremstillet ifølge a) ovenfor og 40 ml iseddikesyre tilbagesvales under omrøring og under nitrogenatmosfære i ca. 5 timer. Eddikesyren fjernes derefter ved inddampning i vacuum, og remanensen behandles med 50 ml vand og gøres derefter alkalisk med 35 ml 2N natriumcarbonat. Blan-
25 dingene ekstraheres derefter med 2 x 100 ml methylenchlorid, hvorefter den organiske fase skilles fra, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og filtreres, og opløsningsmidlet fjernes i vacuum. Det vundne råprodukt omkrystalliseres under anvendelse af en blanding af methanol og vand, hvilket giver titelforbindelsen, smeltepunkt 150-151°C.

EKSEMPEL 2

Ved i det væsentlige at følge proceduren i eksempel 1a) ovenfor og i stedet for ethyl-p-fluorbenzoat at anvende den relevante forbindelse med formel IV fremstilles følgende forbindelser med formel V:

- 5 A) 5-[4-(diethylamino)methylphenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazol[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
N) 5-(4-piperidinomethylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
O) 5-(4-pyrrolidinomethylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
10 P) 5-(4-morpholinoethylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
Q) 5-(2-thienyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
R) 5-[4'-(2-chlor-4-fluorbenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
15 S) 5-[4'-(2,6-dichlorbenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
U) 5-(4-phenylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
20 V) 5-(4-dibenzylaminomethylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
W) 5-(4'-dicyclohexylaminomethylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
X) 5-(4'-diisopropylaminomethylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
25 Z) 5-(4'-trimethylsilylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
AA) 5-(4'-phenoxyphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
30 BB) 5-(4'-diallylaminomethylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
CC) 5-(4'-benzyloxyphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
DD) 5-(2'-furyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
35 EE) 5-(4'-thiomorpholinomethylphenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;

- GG) 5-[4'-(2,6-dichlorphenyloxymethyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- HH) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- 5 II) 5-[4'-(2-fluorbenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- JJ) 5-[4'-(4-fluorbenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- KK) 5-[4'-(2-chlorbenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- 10 LL) 5-[4'-(2-chlor-6-fluorbenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- MM) 5-[4'-(2,4-dichlorbenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- 15 NN) 5-[4'-(4-t-butylbenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- OO) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylpropyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- PP) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylhexyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol; og
- 20 QQ) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol.

EKSEMPEL 3

- Ved i det væsentlige at følge proceduren i eksempel 1b) og i stedet
- 25 for forbindelsen fra eksempel 1a) at anvende en passende mængde af en forbindelse fra eksempel 2 fås følgende:

- A) 5-[4'-(diethylamino)methylphenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-dihydrochlorid, smeltepunkt 292°-294°C,
- N) 5-(4'-piperidinomethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin, smeltepunkt 317°-320°C,
- 30 O) 5-(4'-pyrrolidinomethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin, smeltepunkt 106°-108°C,
- P) 5-(4'-morpholinomethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin, smeltepunkt 160°-162°C,

- Q) 5-(2-thienyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin, smeltepunkt 98°-100°C,
- R) 5-[4'-(2-chlor-4-fluorbenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid smeltepunkt 252°-254°C (sønderdeling),
- 5 S) 5-[4'-(2,6-dichlorbenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 277°-280°C,
- U) 5-(4'-phenylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin, smeltepunkt >200°C,
- V) 5-(4'-dibenzylaminomethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-dihydrochlorid, smeltepunkt 225°C,
- 10 W) 5-(4'-dicyclohexylaminomethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-dihydrochlorid, smeltepunkt 273°C (sønderdeling),
- X) 5-(4'-diisopropylaminomethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-dihydrochlorid, monohydrat, smeltepunkt 264°C (sønderdeling),
- 15 Z) 5-(4'-trimethylsilylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt >270°C,
- AA) 5-(4'-phenoxyphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt >270°C,
- 20 BB) 5-(4'-diallylaminomethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-dihydrochlorid, smeltepunkt 228°C,
- CC) 5-(4'-benzyloxyphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 213°-215°C,
- 25 DD) 5-(2'-furyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-dihydrochlorid, smeltepunkt >315°C.
- EE) 5-(4'-thiomorpholinomethylphenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-dihydrochlorid, smeltepunkt 275°-278°C,
- GG) 5-[4'-(2,6-dichlorphenyloxymethyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 242°C,
- 30 HH) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 205°-207°C,
- II) 5-[4'-(2-fluorbenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 253°-254°C (sønderdeling),
- 35 JJ) 5-(4'-(4-fluorbenzyloxy)phenyl)-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 257°-258°C (sønderdeling),

- KK) 5-[4'-(2-chlorbenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 272°C (sønderdeling),
- LL) 5-[4'-(2-chlor-6-fluorbenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1a]-isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt >250°C,
- 5 MM) 5-[4'-(2,4-dichlorbenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 254°C (sønderdeling),
- NN) 5-[4'-(4-t-butylbenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 271°C (sønderdeling),
- OO) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylpropyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 215°-217°C (sønderdeling),
- 10 PP) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylhexyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 213°-215°C; og
- QQ) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 242°-243°C.
- 15

EKSEMPEL 4

- Ved i det væsentlige at følge proceduren i eksempel 1a) ovenfor og i stedet for 2-(o-tolyl)-2(1H)-imidazolin og ethyl-p-fluorbenzoat at anvende relevante forbindelser med formlerne III og IV fås følgende:
- 20

- D) 8-chlor-5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
- E) 2,2-dimethyl-5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol.

25 EKSEMPEL 5

Ved i det væsentlige at følge proceduren i eksempel 1b) og i stedet for forbindelsen fra eksempel 1a) at anvende en passende mængde af forbindelserne fra hvert af eksemplerne 4D) og 4E) fås følgende:

- D) 8-chlor-5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3-dihydro-

imidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 268°C (sønderdeling),

E) 2,2-dimethyl-5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid.

5 EKSEMPEL 6

Ved i det væsentlige at følge de i eksempel 1a) ovenfor og i stedet for ethyl-p-fluorbenzoatet at anvende den relevante forbindelse med formlen IV fås følgende:

- A) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxybenzyloxymethyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
10 B) 5-[4'-(3,4-dimethoxybenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
C) 5-[3'-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
15 E) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
F) 5-[3'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
G) 5-[4'-(3,4-dimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3,5,6-
20 tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
H) 5-[4'-(2-methoxyphenylethyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
I) 5-[4'-(4-methoxybenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
25 J) 5-[4'-(3,4-dimethylbenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
K) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylpropyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol;
L) 5-[4'-(2,3,4-trimethoxybenzyloxy)phenyl]-2,3,5,6-
30 tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol; og
N) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxybenzyl)phenyl]-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ol.

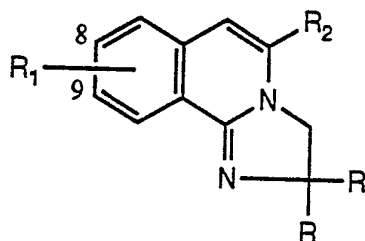
EKSEMPEL 7

Ved i det væsentlige at følge proceduren i eksempel 1b) og i stedet for forbindelsen fra eksempel 1a) at anvende en passende mængde af forbindelserne fra eksempel 6 fås følgende:

- 5 A) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxybenzyloxymethyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt $>240^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling),
- B) 5-[4'-(3,4-dimethoxybenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, monohydrat, smeltepunkt $>239^{\circ}\text{C}$ (sønder-
- 10 deling),
- C) 5-[3'-(3,4,5-trimethoxybenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 238°C ,
- E) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo-
- [2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 243°C - 245°C ,
- 15 F) 5-[3'-(3,4,5-trimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo-
- [2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 260°C - 261°C ,
- G) 5-[4'-(3,4-dimethoxyphenylethyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 263°C - 265°C ,
- H) 5-[4'-(2-methoxyphenylethyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]iso-
- 20 quinolin-hydrochlorid, smeltepunkt $>270^{\circ}\text{C}$,
- I) 5-[4'-(4-methoxybenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]iso-
- quinolin-hydrochlorid, smeltepunkt $>250^{\circ}\text{C}$,
- J) 5-[4'-(3,4-dimethoxybenzyloxy)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-
- a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt $>270^{\circ}\text{C}$,
- 25 K) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxyphenylpropyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo-
- [2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 242°C - 244°C ,
- L) 5-[4'-(2,3,4-trimethoxybenzyloxy)phenyl]-2,3-
- dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt $>240^{\circ}\text{C}$,
- N) 5-[4'-(3,4,5-trimethoxybenzyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-
- 30 a]isoquinolin-hydrochlorid, smeltepunkt 238°C - 240°C .

PATENTKRAV

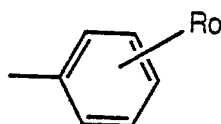
1. Imidazo[2,1-a]isoquinolinderivater med den almene formel I,



I

5

hvor hvert R uafhængigt af hinanden er hydrogen eller methyl, R₁ sidder i 8- eller 9-stillingen og er hydrogen, chlor eller C₁₋₃-alkyl, og R₂ er thienyl, furyl eller en gruppe

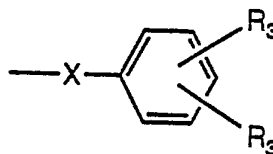


10

hvor Ro er

a) tri-(C₁₋₃-alkyl)silyl eller phenyl;

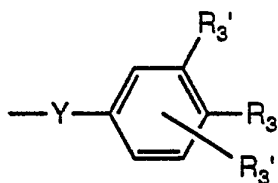
b) en gruppe



15

hvor hver R₃ uafhængigt af hinanden er hydrogen, chlor, fluor, C₁₋₄-alkyl eller C₁₋₅-alkoxy, og X er -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂- eller -O-;

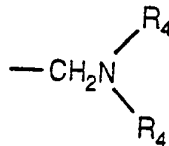
c) en gruppe



20

hvor hver R_3' uafhængigt af hinanden er C_{1-3} -alkoxy, og Y er $-O(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-6}-$ eller $-CH_2OCH_2-$; eller

d) en gruppe



5

hvor hver R_4 uafhængigt af hinanden er C_{1-4} -alkyl, C_{5-7} -cycloalkyl, allyl eller benzyl; eller de to R_4 tilsammen med det nitrogenatom, til hvilket de er bundet, danner pyrrolidinyl, piperidyl, morpholinyl eller thiomorpholinyl;

10 med det forbehold, at R_o kun kan sidde i meta- eller para-stilling,

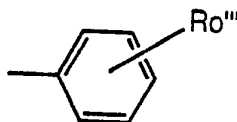
og farmaceutisk acceptable syreadditionsalte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

15 k e n d e t e g n e t ved, at hvert R er hydrogen, R_1 er som defineret i krav 1, og R_o sidder i meta-eller para-stilling og er som defineret under b) eller c) i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1,

20 k e n d e t e g n e t ved, at hvert R er hydrogen, R_1 sidder i 8-stillingen og er som defineret i krav 1, og R_2' er thienyl, furyl eller en gruppe



hvor Ro''' sidder i meta- eller para-stilling og er tri(C_{1-3} -alkyl)-silyl eller er som defineret under b), c) eller d) i krav 1.

25 4. Forbindelse ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at den er

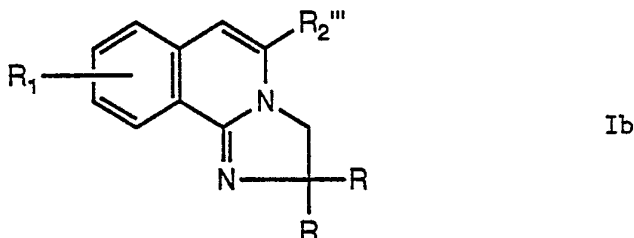
5-[4'-piperidinomethylphenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin
eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

5. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er 5-[4'-(3,4,5-trimethoxypheny-
5 lethyl)phenyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-a]isoquinolin eller et farma-
ceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

6. Forbindelse med den almene formel I ifølge et hvilket som helst af
kravene 1-5 eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionsalt deraf
til anvendelse som lægemiddel.

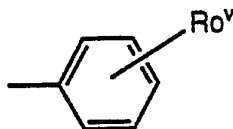
10 7. Forbindelse med den almene formel I ifølge et hvilket som helst af
kravene 1-5 eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionsalt deraf
til anvendelse ved inhibering af PAF-formidlet bronchokonstriktion og
ekstravasation.

15 8. Forbindelse ifølge krav 1 med den almene formel Ib,



hvor R og R₁ er som defineret i krav 1, og R₂''' har den for R₂ i krav
1 angivne betydning med undtagelse af en gruppe d), hvor R₄ er C₁₋₄-
20 alkyl, C₅₋₇-cycloalkyl eller benzyl,
eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf til anven-
delse ved behandling af tumorer.

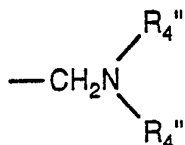
9. Forbindelser ifølge krav 8,
k e n d e t e g n e t ved, at R og R₁ i formlen Ib er som defineret
25 i krav 1, og R₂''' er thienyl, furyl eller en gruppe



hvor Ro^V sidder i meta- eller para-stilling og er tri(C_{1-3} -alkyl)-silyl eller phenyl, er som defineret under b) eller c) i krav 1 eller er

d)" en gruppe

5



hvor hver R_4'' er allyl, eller de to grupper R_4'' tilsammen med det nitrogenatom, til hvilket de er bundet, danner pyrrolidinyll eller piperidyl,

til anvendelse ved behandling af tumorer.

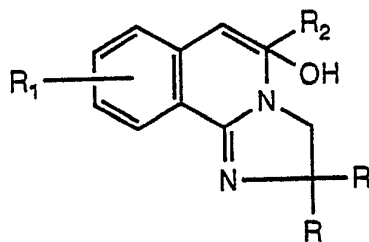
10 10. Farmaceutisk præparat,

k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5 sammen med en farmaceutisk acceptabel diluent eller bærer.

11. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formel I

15 som defineret i krav 1 eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf,

k e n d e t e g n e t ved, at den tilsvarende forbindelse med den almene formel V,



V

20 hvor R, R_1 og R_2 er som defineret i krav 1, dehydratiseres, og den vundne forbindelse udvindes i fri form eller i form af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.